



فصل نامه داروهای گیاهی

journal homepage: www.jhd.iaushk.ac.ir



اثر عصاره آبی الکلی کارده (Biarum Bovei) بر آستانه درد موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

معصومه سیفی زنگنه^۱، مریم رفیعی راد*^۲، حسین سازگار^۳

۱. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد، شهرکرد، ایران؛

۲. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد ایذه، دانشگاه آزاد اسلامی، ایذه، ایران؛

*مسئول مکاتبات (E-mail: Rafieirad.m@gmail.com)

۳. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد، شهرکرد، ایران؛

چکیده

شناسه مقاله

مقدمه و هدف: دیابت قندی در دراز مدت از راههای مختلف از جمله تشدید روند استرس اکسیداتیو با اختلالاتی همچون درد و شناخت در جامعه انسانی و حیوانات آزمایشگاهی همراه است. با توجه به وجود شواهدی مبنی بر اثر ضد دیابتی عصاره کارده، اثر تجویز خوراکی این عصاره بر میزان قند خون و آستانه درد در موش‌های صحرایی دیابتی مورد بررسی قرار گرفت.

روش تحقیق: حیوانات به گروه کنترل (سالم)، دیابتی و ۵ گروه دیابتی با استرپتوزوتوسین (۷۰ mg/kg)، (STZ)، که به مدت دو هفته عصاره هیدرو الکلی کارده (۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰، ۸۰۰) را به روش گاواژ دریافت کرده اند، تقسیم شدند. میزان قند خون با خون گیری از ناحیه دم اندازه گیری شد. و سپس تست تیل فیلیک جهت سنجش آستانه درد انجام شد. نتایج با استفاده از آزمون‌های آماری تجزیه واریانس یک طرفه و تست توکی آنالیز گردیدند.

نتایج و بحث: دیابت باعث کاهش قند خون ($p < 0/001$) و آستانه درد ($p < 0/001$) گردید و تجویز دوزهای (۲۰۰، ۱۰۰ mg/kg) عصاره کارده باعث کاهش قند خون ($p < 0/01$) و دوز ۱۰۰ mg/kg منجر به افزایش آستانه درد ($p < 0/05$) گردید. عصاره کارده در دوزهای (۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ mg/kg) تاثیری بر درد نداشت. یافته های این مطالعه نشان داد که مصرف عصاره هیدرو الکلی کارده احتمالاً با خاصیت آنتی اکسیدانی قادر به کاهش قند خون و عوارض ناشی از دیابت از جمله درد در حیوانات مبتلا به دیابت می‌گردد.

توصیه کاربردی / صنعتی: با توجه به اثرات جانبی کم داروهای گیاهی بویژه آنتی اکسیدان‌ها از جمله کارده می‌تواند در کاهش عوارض ناشی از دیابت در کنار دارودرمانی استفاده شود.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۳/۰۲/۱۰

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۳/۰۶/۱۰

نوع مقاله: علمی - پژوهشی

موضوع: فیتوشیمی

کلید واژگان:

✓ کارده

✓ قندخون

✓ درد

✓ دیابت

✓ موش صحرایی

۱. مقدمه

آن در جامعه انسانی در آینده افزایش خواهد یافت. نورپاتی یکی از

مهم‌ترین مشکلات بالینی و یکی از علل مرگ و میر در بیماران

مبتلا به دیابت قندی محسوب می‌گردد (Galer et al., 2000).

دیابت قندی یکی از شایع‌ترین بیماری‌های سیستم غدد درون ریز

بدن محسوب می‌شود که بر اساس پیش‌بینی به عمل آمده، شیوع

توزیع شده اند و دارای فعالیت های فارماکولوژیکی متعددی هستند (Havsten, 1983). یک رابطه خطی بین فعالیت آنتی اکسیدانی عصاره های گیاهی و محتوی فنولیک وجود دارد و ترکیبات فنلی دارای فعالیت آنتی اکسیدانی بوده و سلول ها را در برابر واکنش های اکسیداتیو محافظت می کنند (Hosseini et al., 2012) (Parejo et al., 2002). از آنجا که مطالعه ها نشان داده اند آنتی اکسیدان ها هم در پیشگیری از دیابت و هم در درمان عوارض دیابت موثرند. در این مطالعه ما به بررسی تاثیر عصاره کرده بر میزان قند خون و درد در موش های صحرایی نر مدل دیابتی پرداخته ایم.

۲. مواد و روش ها

۲-۱ حیوانات مورد آزمایش و گروه بندی

در این پژوهش ۴۹ سر از موش صحرایی نر بالغ نژاد Wistar با وزن ۲۰۰-۲۵۰ گرم استفاده شد که از مراکز تکثیر حیوانات آزمایشگاهی جندی شاپور اهواز تهیه شدند. و در دمای ۲۰ تا ۲۲ درجه سانتیگراد و در رطوبت ۵۵-۶۰ و سیکل روشنایی تاریکی ۱۲ ساعت در محل نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ایذه نگهداری شده، دسترسی آزاد به آب غذا داشتند و حیوانات په صورت تصادفی به ۷ گروه ۷ تایی تقسیم شده اند این گروه ها شامل گروه کنترل که حیوانات این گروه سالم بودند و ۱ گروه دیابتی STZ (۷۰ mg/kg) و ۵ گروه دیابتی شده با (۷۰ mg/kg STZ) و به مدت دو هفته عصاره کرده (۸۰۰، ۵۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰) را به روش گاواژ دریافت کردند (Parejo et al., 2002). در طول مدت دوره تحقیق، حیوانات به صورت نامحدود از غذای تهیه شده از کارخانه خوراک پارس دام تهران و آب آشامیدنی شهر ایذه استفاده کردند. روش کار این تحقیق بر اساس قوانین بین المللی درمورد حیوانات آزمایشگاهی، در کمیته دانشگاه به تصویب رسید.

۲-۲. سنجش خون

در این مطالعه برای دیابتی کردن موش ها از تزریق درون صفاقی داروی STZ (۷۰ mg/kg) استفاده شد (Hosseini et al., 2012). پس از گذشت ۷۲ ساعت، ضمن خونگیری از ناحیه دم موش ها، با استفاده از نوار گلوکویاب و دستگاه اندازه گیری قند خون

بر اساس یافته های تحقیقاتی اخیر، ظهور حالت دیابت قندی با یک سری تغییرات ساختمانی و عملکردی در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی از جمله کاهش سرعت هدایت پیام های عصبی، اختلال در روند رژنراسیون در اعصاب محیطی بدن و تغییرات مورفولوژیک در فیبرهای عصبی همراه می باشد (Biessels et al., 2001). درد بخشی ضروری از سیستم دفاعی بدن، و یک هشدار سریع به سیستم عصبی جهت ایجاد یک واکنش حرکتی برای به حداقل رساندن آسیب های فیزیکی است (Baydas et al., 2003). درد ناشی از نوروپاتی اعصاب محیطی یکی از شکایات مهم بالینی افراد مبتلا به دیابت قندی محسوب می شود (Jung et al., 2006). گر چه مطالعات زیادی تحلیل عصب یا تغییر در سیستم نوروترانسمیتری را مسئول تغییر درک درد در بیماران دیابتی گزارش کرده اند (Greene et al., 1987). ولیکن مکانیسم دقیق آن هنوز شناخته نشده است (Vural et al., Aksoy et al., 2003). مطالعات گذشته نشان داده اند که هم در شرایط *in vitro* و در آزمایشات *in vivo* پلی فنول ها در پیشگیری یا کاهش اثرات گونه های اکسیژن فعال همراه با استرس اکسیداتیو موثرند (Gharib et al., 2009). در حال حاضر در استفاده از آنتی اکسیدان های طبیعی برای حفاظت از بدن انسان توجه زیادی شده است بویژه در بافت های مغزی که آن را از آسیب اکسیداتیو ناشی از رادیکال آزاد حفظ می کنند (Meena et al., 2012). نتایج مصرف گیاهان توانسته با مهار یا کاهش گلیکاسیون پروتئین ها مثل آلبومین، مانع از بروز برخی از عوارض بیماری دیابتی گردید (Aksoy et al., 2003; Vural et al., 2001). کارده یا کولیر (*Biarum*) از تیره ی گل شیپوری یا شیپوری سانان (*Araceae*) می باشد. یک گونه آن *Biarum bovei* است که توزیع آن در ترکیه، سوریه، ایران و عراق می باشد که نوعی گیاه خوراکی ترد شکننده با برگ های پهن است (Bogner & Boyce, 1989) (Peter, 2006). وجود فلاونوئیدها و آنتوسیانین ها در شیپوری سانان اولین بار توسط ویلیامز و هم کاران در سال (1981) گزارش شده اند (Williams et al., 1981). هم چنین وجود آلکالوئیدها و آمین ها، ساپونین ها، اسیدهای سینامیک و فلاونوئیدها در این تیره به اثبات رسیده است (Hegnauer R, 1987). فلاونوئیدها دسته ی وسیعی از ترکیبات پلی فنولیک هستند که بطور وسیع در سلول های فتوسنتزکننده

عصاره کارده، اندازه گیری شد و میانگین آنها به عنوان زمان تاخیر هر موش اعلام گردید. این عمل برای تمامی گروه های مورد آزمایش انجام گرفت (Kaeidi et al., 2013).

۲-۵. روش های آماری

داده های این تحقیق به صورت $Mean \pm SEM$ ارائه و سپس با روش های مناسب آماری در محیط های نرم افزارهای Excel و SPSS و با استفاده از روش ANOVA و با آزمون Tukey آنالیز شدند و تفاوت نتایج بین گروه های مختلف با حداقل $p < 0.05$ معنی دار تلقی گردید.

۳. نتایج و بحث

۳-۱. میزان گلوکز (قند خون)

نتایج حاصل از این تحقیق نشان می دهد که قند خون گروه دیابت در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی دار ($p < 0.001$) یافته است. و تجویز خوراکی عصاره کارده برای مدت دو هفته در دوز (100 و 200 mg/kg) باعث کاهش معنی داری در سطح قند خون ($p < 0.01$) نسبت به گروه دیابت شد و عصاره کارده با دوزهای (50 ، 400 ، 800 mg/kg) تاثیر نداشت (جدول ۱).

۳-۲. ارزیابی آستانه درد

ارزیابی آستانه درد با مدت زمان تاخیر پس کشیدن رفلکسی و یا دور کردن دم از کانون گرمایی بین گروه کنترل و دیابتی، کاهش معنی داری ($p < 0.001$) را در آستانه درد در گروه دیابتی نشان می دهد. حال آنکه تنها دوز 100 mg/kg اثر افزایشی معنی داری را ($p < 0.05$) در آستانه درد ایجاد نمود (جدول ۲).

نتایج بررسی حاضر نشان داد که زمان تاخیر دم در دور کردن دم از منبع گرما در گروه دیابت نسبت به گروه سالم کاهش معنی داری را نشان داد و تجویز 14 روزهی دوز (100 mg/kg) عصاره کارده در گروه های دیابتی موجب افزایش آستانه درد گردید و دوزهای (50 ، 200 ، 400 ، 800 mg/kg) تاثیری نداشت. بروز دیابت قندی توسط استرپتوزتوسین موجب افزایش استرس اکسیداتیو در برخی نواحی مغز می گردد (Mayer et al., 1990).

(نمونه righttet GM110 Bionim شرکت خسرو مدیسا طب ایران)، میزان قند خون بیش از 300 mg/dl موش های دیابتی در نظر گرفته شدند. کلیه تجویز ها به صورت گاوژ و در ساعت ۹ تا ۱۰ صبح انجام گردید. ۲۴ ساعت پس از آخرین تجویز مجدداً میزان قند خون نمونه ها اندازه گیری شد و آزمون درد به صورتی که در زیر آمده است انجام گردید (Rafeirad & Valipour chardahcherik, 2013).

۲-۳. تهیه کارده

گیاه کارده در ابتدای فصل بهار از حوالی شهرستان ایذه جمع آوری شده و پس از شناسایی توسط کارشناسان گیاه شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ایذه به عنوان *Biarum Bovei* استفاده شد. سپس برگ های آن جدا شده در هوای آزاد و در سایه به مدت یک هفته خشک شد. پس از خشک شدن برگ ها مقدار مورد نظر توزین و توسط آسیاب برقی (شرکت پارس خزر ساخت ایران) به پودر بسیار ریز با قطر کمتر از (0.4 mm) تبدیل شده اند. پودر کارده سپس به مدت ۷۲ ساعت در اتانول 70 درجه و در دمای اتاق خیسانده شد. مخلوط پودر کارده و الکل هر روز به اندازه کافی و در چندین نوبت به هم زده شد. در پایان ۷۲ ساعت مخلوط الکل و پودر از صافی های ریزی عبور داده شده تا عصاره آن بدست آید. عصاره بدست آمده در خلأ تحت تقطیر قرار گرفت تا الکل آن به طور کامل تبخیر شد. در پایان پس از تبخیر الکل، عصاره به صورت پودر قهوه ای بدست آمد (درجه خلوص عصاره 28% محاسبه گردید (Farbood et al., 2009).

۲-۴. ارزیابی آستانه درد

در این روش ابتدا حیوان درون یک محدود کننده قرار گرفت، سپس حیوان روی جایگاه در دستگاه تیل فلیک (شرکت برج صنعت، ایران) قرار داده شد. با تاباندن گرمای 50 درجه سانتی گراد روی نقطه ای در فاصله 8 سانتی متری از نوک دم موش های صحرايي، مدت زمان تاخیر پس کشیدن رفلکسی و یا دور کردن دم از کانون گرمایی ثبت گردید. زمان قطع گرما (Cut Off Time) به منظور پیشگیری از صدمه بافتی در دم، روی 10 ثانیه تنظیم و کنترل شد. مدت زمان تاخیر در کشیدن دم در سه مرتبه و به فاصله 180 دقیقه، پس از مرحله سنجش خون بعد از پایان تجویز

جدول ۱. مقایسه (میانگین \pm انحراف معیار از میانگین) میزان قند خون گروه کنترل و گروه های دیابتی، دیابتی دریافت کننده دوز (۵۰ mg/kg)، ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰، ۸۰۰.

جدول ۲. مقایسه (میانگین \pm انحراف معیار از میانگین) میزان قند خون گروه کنترل و گروه های دیابتی، دیابتی دریافت کننده دوز (۵۰ mg/kg)، ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰، ۸۰۰.

گروه ها	قندخون (mg/dl)
کنترل	۳,۳۴±۱۱۱,۱۴
دیابتی	۶۶,۶۵±۴۱۹,۸۶ ***
دیابت+۵۰ mg/kg عصاره کارده	۳۰,۳۱±۳۶۱,۴۳
دیابت+۱۰۰ mg/kg عصاره کارده	۳۴,۵±۱۵۰,۵۷ ##
دیابت+۲۰۰ mg/kg عصاره کارده	۳۴,۶۶±۱۵۵,۱۴ ##
دیابت+۴۰۰ mg/kg عصاره کارده	۶۶±۳۷۶,۸۶
دیابت+۸۰۰ mg/kg عصاره کارده	۵۳,۹±۲۸۳

علامت (*) بیانگر اختلاف معنی دار با گروه کنترل و علامت # بیانگر اختلاف معنی دار با گروه های دیابتی. (n=7 آنالیز واریانس یک طرفه و تست پشتیبان Tukey).

افزایش محصولات حاصل از پراکسیداسیون لیپیدی، به عنوان شاخص آسیب اکسیداتیو، در عروق و بافت مغزی رت های دیابتی نشان داده شده است (Prabhakar & Doble, 2011). بعلاوه فعالیت آنزیم های درگیر در دفاع آنتی اکسیدانی مغز، در طی دیابت کاهش می یابد (Kamboj et al., 2011). همچنین دیابت همراه با نوروپاتی مرکزی و کاهش فعالیت های شناختی می باشد (Dejgaard et al., 1991). آنتی اکسیدان ها از جمله موادی هستند که با کاهش میزان رادیکال های آزاد مانع صدمه سلولی می شو (Jose et al., 2011). علاوه بر این هیپرگلیسمی با تغییر دادن عملکردهای بافت های عمومی بدن موجب تغییرات خاص شیمیایی در بدن می گردد که خود می تواند موجب بروز نوروپاتی شود (Dobretsov et al., 2001). در مطالعات متعدد گذشته دیابت کاهش آستانه درد گردید (Rafieirad & Valipor, 2013). اثرات آنتی اکسیدانی ثابت شده جهت کاهش آسیب نوروئی و همچنین کاهش دردهای نوروپاتیک ناشی از بیماری دیابت مطرح شده است (Galer et al., 2000).

گروه ها	ارزیابی آستانه درد با مدت زمان تاخیر دور کردن دم از کانون گرمایی
کنترل	۱,۶±۰,۶
دیابتی	۲±۰,۲ ***
دیابت+۵۰ mg/kg عصاره کارده	۱,۷±۰,۲۷
دیابت+۱۰۰ mg/kg عصاره کارده	۴,۴±۰,۰۶۱ #
دیابت+۲۰۰ mg/kg عصاره کارده	۳,۲±۰,۰۶۷
دیابت+۴۰۰ mg/kg عصاره کارده	۲,۲±۰,۰۴
دیابت+۸۰۰ mg/kg عصاره کارده	۲,۷±۰,۰۳

علامت (*) بیانگر اختلاف معنی دار با گروه کنترل و علامت # بیانگر اختلاف معنی دار با گروه های دیابتی. (n=7 آنالیز واریانس یک طرفه و تست پشتیبان Tukey).

در مطالعاتی به فعالیت های مختلف بیولوژیکی فلاونوئید ها این جنس پرداخته اند که از جمله داری فعالیت های ضد میکروبی، آنتی اکسیدانی، ضد پلاکتی و فعالیت های ضد سرطان هستند (Middleton et al., 2000). و همینطور که ذکر شد این گروه از گیاهان دارای خاصیت تولید بسیاری از ترکیباتی همچون آلکالوئیدها، آمین ها و فلاونوئیدها می باشند (Havsten, 1983) و از اهمیت دارویی گیاه کارده به طور سنتی می توان به درمان بیماری هایی در چربی خون، فشارخون، عفونت، دیابت و برفان اشاره کرد. کرک و هم کاران (2006) نشان دادند که درمان آنتی-اکسیدان ترکیبی، درد را کاهش می دهد (Kirk et al., 2006). بنابراین می توان بیان کرد که احتمالا مواد آنتی اکسیدانی از جمله فلاونوئید های گیاه کارده می توانند با کاهش سطح استرس اکسیداتیو در محیط داخلی از پیشرفت دژنراسیون نوروئی و حساس

Dejgaard, A., Gade, A., Larsson, H., Balle, V., Parving, A., and Parving, H.H. 1991. Parving HH: Evidence for diabetic encephalopathy. *Diabet Med.*, 8: 162-167.

Dobretsov, M., Hastings, S.L., Stimers, J. R., and Z. J. M. 2003. Mechanical hyperalgesia in rats with chronic perfusion of lumbar dorsal root ganglion with hyperglycemic solution. *J Brain Res.*, 17: 174-183.

Dobretsov, M., Hastings, S.L., Stimers, J.R., and Zahang, J. M. 2001. Mechanical hyperalgesia in rats with chronic perfusion of lumbar dorsal root ganglion with hyperglycemic solution. *J Neurosci Methods.*, 110, 9-15.

Farbood, Y., Sarkaki, A., and Badavi, M. 2009. Preventive effect of grape seed hydroalcoholic extract on dementia type of Alzheimer's disease in aged male rats. *Int J Pharmacology.*, 5: 257-262.

Galer, B. S., Gianas, A., and Jensen, M. P. 2000. Painful diabetic polyneuropathy epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract.*, 47: 123-128.

Gharib, A., Faezizadeh, Z., Mirzaei, M., Mehrabi, M.R., M. M. and c. a. g. a. o. i. v. g. r. o. a.-. Study on the effects of catechin, 2009. Study on the effects of catechin, caffeine and gallic acid on in vitro glycation reaction of albumin. *Study on the effects of catechin, caffeine and gallic acid on in vitro glycation reaction of albumin.*, 16: 55-60.

Greene, D.A., Lattimer, S.A., and S. A.A. 1987. Sorbitol, phosphoinositides, and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Med.*, 316: 599-606.

Havsten, B. 1983. Flavonoids, a class of natural products of high pharmacological potency. *J Biochem Pharmacol.*, 13: 1141-1148.

Hegnauer, R. 1987. Phytochemistry and Chemotaxonomy of the Araceae. *Aroideana.*, 10: 17.

Hosseini, E., Karimzadeh, K., and Vessal, M. 2012. Effects of a hydroalcoholic extract of walnut male flowers on streptozocin diabetic rats. *HealthMED Journal.*, 6: 4253-4257.

Hosseini, N., Akbari, M., Ghafarzadegan, R., Changizi Ashtiyani, S., and S. R. 2012. Total phenol, antioxidant and antibacterial activity of the essential oil and extracts of *ferulago angulate*. *J Plants Med.*, 11: 80-89.

شدن سیستم عصبی جلوگیری کنند و در نتیجه عوارض ناشی از دیابت از جمله کاهش آستانه درد را بهبود ببخشند.

۴. نتیجه گیری

بنابراین می توان بیان کرد که احتمالاً مواد آنتی‌اکسیدانی از جمله فلاونوئیدهای گیاه کارده می‌توانند با کاهش سطح استرس اکسیداتیو در محیط داخلی از پیشرفت دژنراسیون نورونی و حساس شدن سیستم عصبی جلوگیری کنند و در نتیجه عوارض ناشی از دیابت از جمله کاهش آستانه درد را بهبود ببخشند.

۵. تقدیر و تشکر

از حوزه‌ی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ایذه که در اجرای این تحقیق ما را همراهی کردند، تشکر و قدردانی می‌نماییم.

۶. منابع

Afifi, F. U., Shervington, A., and Darwish. R. 1997. Phytochemical and biological evaluation of *Arum palaestinum*. Part 1: Flavon c-glycosides. *Acta Technologiae et Legis Medicamenti.*, 8: 105-111.

Aksoy, N., Vural, H., Sabuncu, T., and A. S. 2003. Effects of melatonin on oxidative-antioxidative status of tissues in streptozotocin induced diabetic rats. *Cell Biochem Funct.*, 21: 121-125.

Baydas, G., Nedzvetskii, V. S., Nerush, P.A., Kirichenko, S.V., and Y. T. 2003. Altered expression of NCAM in hippocampus and cortex may underlie memory and learning deficits in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Life Sci.*, 73: 1907-1916.

Biessels, G.J., Smale, S., K. A. Duis, S. E., and G. WH. 2001. The effect of gamma-linolenic acid-alpha-lipoic acid on functional deficits in the peripheral and central nervous system of streptozotocin-diabetic rats. *J Neurol Sci.*, 182: 99-106.

Bogner, J., and Boyce, P. 1989. A remarkable new *Biarum* (Araceae) from Turkey. *Willdenowia.*, 18: 409-417.

- Roghani, M., and Baluchnejadmojarad, T. 2009. effect Analgesic when treatment could seed consumption in male diabetic rat. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences.*, 12: 64-70.
- Tripathi, B.K., and Srivastava, A.K. 2006. Diabetes mellitus: complications and therapeutics. *Med Sci Monit.*, 12: 130-147.
- Vural, H., Sabunco, T., Arslan, S.O., and A. N. 2001. Melatonin inhibits lipid peroxidation and stimulates the antioxidant status of diabetic rats. *J Pineal Res.*, 31: 193-198.
- Williams, C.A., Harborne, J.B., and M. S. J. 1981. Anthocyanin pigments and leaf flavonoids in the family Araceae. *Phytochemistry.*, 20: 217-234.
- Jose, M.A., Abraham, A. and Narmadha, M.P. 2011. Effect of silymarin in diabetes mellitus patients with liver diseases. *J Pharmacol Pharmacother.*, 2: 287-289.
- Jung, M., Park, M., Lee, H.C. Kang, Y.H., Kang, E.S., and K. Sk. 2006. Antidiabetic agents from medicinal plants. *Curr Med Chem.*, 13: 1203-1218.
- Kaeidi, A., Esmaeili-Mahani, S., Abbasnejad, M., Abbasnejad, M., Sheibani, V., and Rosouljan, B. 2013. hyperglycemic PC12 cells and spinal cord of diabetic rats. *Nat Med.*, 67: 61-69.
- Kamboj, P., Aggarwal, M., Puri, S., and Singla, Sk. 2011. Effect of aqueous extract of Tribulus terrestris on oxalateinduced oxidative stress in rats. *Indian J Nephrol.*, 21: 154-159.
- Kirk, G.R. , White, J. S, Mckie, I., stevenson, M., Young, L., Clements, W. D., and R. B. J. 2006. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg.*, 10: 499-503.
- Mayer, G., Nitsch, R., and Hoye, S. 1990. Effects of changes in peripheral and cerebral glucose metabolism on locomotor activity, learning and memory in adult male rats. *Brain Res.*, 532: 95-100.
- Meena, H., Kumar Pandey, H., Pandey, P., and A. Z. Arya, M. C. 2012. Evolution of antioxidant activity of two important memory enhancing medicinal plants baccopa monnieri and centella asiatica. *Indian J Pharmacology.*, 44: 114-117.
- Middleton, E. Jr., Kandaswami, C., and Theoharides. T. C. 2000. The effect of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease and cancer. *Pharmacology Review.*, 52: 673-751.
- Parejo, I., Viladomat, F., Bastida, J., RosasRomerro, A., Flerlage, N., and Burillo, J. 2002. Comparison between the radical scavenging activity an and antioxidant activity of six distilled and nondistilled.mediterranean herbs and aromatic plants. *J Agric Food Chem.*, 50: 6882-6890.
- Peter, C. 2006. A taxonomic revision of Biarum(Aracea). *ournal of International Aroid Society Inc.*, 29: 2-36.
- Prabhakar, P. K., and Doble, M. 2011. Mechanism of action of natural products used in the treatment of diabetes mellitus. *Chin J Integr Med.*, 17: 563-574.
- Rafieirad, M., and Valipor chardahcherik, S. 2013. Gallic acid improves the memory and pain in diabetic rats. *J Yafteh.*, 15: 33-41.